

## 特別講演

## ウイルス性肝炎の新たな知見

## —C型肝炎を中心として—

東京女子医科大学 消化器内科学

小 幡 裕

(受付 平成5年2月1日)

## はじめに

日本での肝疾患には、アルコール性、自己免疫性、代謝性のものが挙げられるが、日常の診療の場で問題となるのは肝臓病の90%を占める肝炎ウイルスによるもので、21世紀の国民病と考えられている。ここではウイルス肝炎について概説し、特にC型ウイルス肝炎の知見の現状について述べる。

## 1. 歴史

今世紀の始め、カタル性黄疸が原因不明の肝疾患として初めて報告された。その後の歴史は表1に示したように、1958年 Krugman が現在 A 型、B 型肝炎といわれている 2 種類の肝炎を感染経路、臨床像から報告した。1965年 Blumberg が、その3年後大河内が、オーストラリア抗原 (AU-Ag) を発見した。1973年にいたり Feinstone が A 型肝炎ウイルス (HAV) 本体を発見した。

次いで1970年 Dane が B 型肝炎ウイルス (HBV) の本体を電顕によって証明した。1974年 Prince が、A 型でも B 型でもない肝炎 (NANB) の存在を報告したが、その本体は不明であった。1980年イタリアの Rizzetto が D 型肝炎ウイルス (HDV) を発見した。HDV のみでは肝炎は起きないが B 型肝炎に重感染すると非常に重症になる。イタリアでは B 型肝炎の60%に重感染が認められているが、日本では2%以下である。1983年、E 型肝炎がインド、ネパールで大流行し、水源地の

表1 肝炎ウイルス発見の歴史

Krugman (1958)	2種類の肝炎(MS1, MS2)の存在を証明
Blumberg (1965)	オーストラリア抗原の発見
Okochi (1968)	
Dane (1970)	B型肝炎ウイルスを電顕的に証明
Feinstone (1973)	A型肝炎ウイルスの発見
Prince (1974)	非A非B型肝炎の存在を認知
Rizzetto (1980)	D型肝炎ウイルスの発見
Balayan (1983)	E型肝炎ウイルスの発見
Choo (1989)	C型肝炎ウイルスゲノムのクローニング

汚染により2～3万人の患者が発生した。この肝炎は西南アジアに流行の事例がいくつか報告されているが日本での報告はまだない。

1989年、C型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子がクローニングされた。アメリカのカイロン社研究所において、分子生物学的な手法により NANB に罹患したチンパンジーの血中から今までにない肝炎ウイルスの断片が発見され、遺伝子のシーケンスの作成には成功したが、その本体となるウイルスそのものは未だ発見されていない。

## 2. 肝炎ウイルスの分類

現在、肝炎ウイルスは表2のごとく、5種類に分類されている。大きさは、HCVのみ不明であるが、他は27～42nm位である。核酸構造は、HBVのみDNAであるが、他はRNAである。感染経路は、HAV、HEVは経口感染であるが、HBV、HCV、HDVは血液または体液を介して感染す

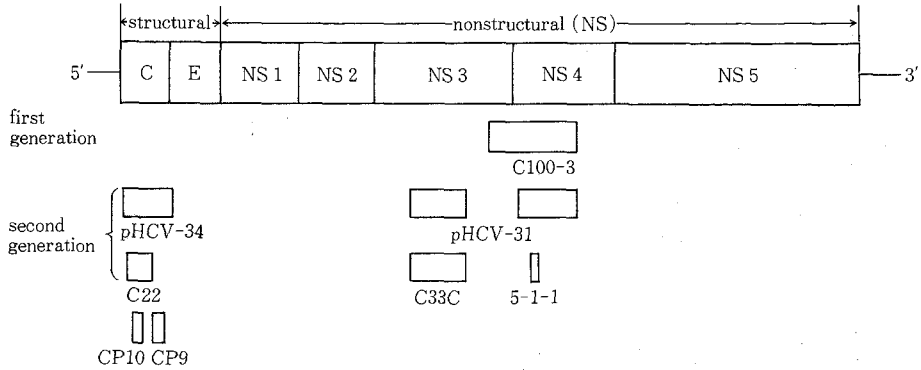


図1 HCV genome and location of HCV recombinant antigens

表2 肝炎ウイルスの分類

	大きさ nm	核 酸	感 染	
			経 路	様 式
HAV	27	RNA	経口	一過性
HBV	42	DNA	血液	一過性・持続性
HCV	36~62	RNA	血液	一過性・持続性
HDV	36	RNA	血液	一過性・持続性
HEV	32	RNA	経口	一過性

る。感染様式は、HDV 以外はいずれも一過性の感染は起こるが、他方 HBV, HCV, HDV は持続性で肝細胞中に入り居続け、いわゆるキャリアーとなり、肝疾患の進行に関与する場合が少なくない。

特に最近問題となっている HCV について以下に述べる。

### 3. HCV の診断

HCV の遺伝子は、5'末端から3'末端まで9,600 の塩基よりなり、図1のようにウイルスの構造に関与する core (C), envelope (E) 領域と、その他のウイルス蛋白の生成に関与する non structure region (NS<sub>1-4</sub>) 領域とからなる。

最初先ず、NS<sub>3</sub>とNS<sub>4</sub>の領域にある peptide の C100-3 という抗原 (カイロン抗原) に対する抗体を検出する第一世代の診断法が開発された。しかしその後、表3のように NS 領域のみでは不十分で C の peptide も加え、2種類の抗原に対する抗体を検出する第二世代の診断法が開発され、現在では第一世代より検出率が10%位高率となった。第一世代では、偽陽性・偽陰性がしばしば見られ

表3 HCV 関連抗原・抗体測定法

	抗 原	方 法	特 徴
1) 第1世代	C100-3	EIA 法 RIA 法 RIBA 法	偽陽性・偽陰性がしばしば認められる
2) 第2世代	i) pHCV-34 & pHCV-31	EIA 法 PHA 法	特異性・感度ともにくれている
		ii) C22-3 & C33C & 5-1-1	
3) CP9	Core 39aa-74aa		急性期の診断に有用
4) CP10	Core 5aa-23aa		〃
5) N14	Core 8aa-18aa?	EIA 法	
6) HCV-RNA		PCR 法	治療のパラメーターとして有用
7) GOR	宿主の核成分		一種の自己抗体

たが、第二世代では、特異性も高く、感度ともに優れている。

さらに現在では、患者の血清からウイルス遺伝子の断片を PCR 法によって検出する方法が行われている。この方法により、微量の HCV も検出される。実際、若干の偽陽性・偽陰性はあるものの、検出された場合は概ね HCV に感染していると考えてよいであろう。

### 4. HCV のキャリアー

日赤で130万人の輸血ドナーについて C100-3 抗体を調べたところ、1.3%検出された。つまり、日本では160万人、実際にはそれより10%多いとみなすと180~200万人のキャリアーがいると推定される。因みに HBV では、以前2%であったのが、種々の予防対策が講じられた結果、現在では1%120万人に減ってきている。キャリアーの性別

をみると、HCV、HBV 各々1.2、1.3%で性差はない。年齢別では、HCV キャリアーは加齢とともに陽性率は上がり、特に50歳代では3%以上となる。これは、終戦前後の衛生状況や消毒不十分な予防接種などが原因と考えられる。

### 5. HCV の疫学

1990年現在、我が国における肝疾患の患者数は、急性肝炎20~30万人、劇症肝炎2,000~2,500人、慢性肝炎120万人、肝硬変25万人であり、特に肝細胞癌は23,000人でこの10年間に倍増している。HCV の占める割合は慢性肝炎で60%、肝細胞癌は70%であるが、実際にはさらに高率であろう。第二世代法による疾患別の頻度は、急性肝炎の場合、輸血後90%、散発性70%、慢性肝炎の場合96%で、殆どがHCVであり、NANBによる肝疾患の殆どがHCVによるものであるといえよう。

### 6. HCV による肝疾患の臨床

B型肝炎とC型肝炎の組織像の違いは、B型肝炎は急性期において細胞の壊死が強く、C型肝炎は肝細胞障害は比較的軽く、グリソン鞘に細胞浸潤が現れるのが特徴である。トランスアミナーゼの上昇はB型肝炎の方が著明である。B型肝炎では、急性期と慢性期とで組織のつながりが無いが、C型肝炎ではつながりが認められ、グリソン鞘に濾胞性浸潤が広がるのが典型的である。B型肝炎は急性のみのものが多く、C型肝炎は慢性になる率が高い。トランスアミナーゼの上昇がC型肝炎か否か、急性か慢性かの鑑別に役立つ。

急性肝炎には、我が国ではHAV、HBV およびHCVによるものがあるが、A型は慢性化することはない。B型では数%は慢性に移行する。どちらもトランスアミナーゼは一過性に上昇し、成人での水平感染が多い。それらと異なりC型では、トランスアミナーゼの上昇は比較的軽症であるが、多峰性に上昇することが多く、そのような例では慢性化しやすく、2~3年追跡すると、22例中13例60%が慢性化している。散発性では70%が、輸血後では40%が慢性化しているが、例数が多ければもっと高率になるであろう。

C型肝炎が慢性化しやすい理由として、宿主が免疫反応を起こしにくいのではないかと考えられ

ているが、その機序は不明であり、B型肝炎とは異なっているものと考えられる。

次いでB型およびC型の慢性肝炎例を6年以上経過を観察し、肝組織所見の推移をみると、一部は活動性から非活動性となっているが、活動性そのまま推移するもの、肝硬変へ進展するものがしばしばみられる。B型肝炎とC型肝炎の背景因子を比較してみると、性差はなく、年齢はC型肝炎の方がB型肝炎より高齢であり、輸血歴はC型肝炎に多い。

臨床観察により7~8年の長期予後をみると、C型肝炎では31.6%約3人に1人、B型肝炎では22.5%約5人に1人が肝硬変に移行する。肝癌への移行は、C型肝炎では16.1%、B型肝炎では5.2%であり、C型肝炎の方が3倍も高い。一方、慢性肝炎例で臨床的に治癒とみなされる症例をみると、特別な治療を施さない例で、B型肝炎では38%であるが、C型肝炎の場合は、8年以上経過を経ても2.6%であり、予後の面からもB型に比しC型が悪い。

肝硬変にまで進行した例を対象とした場合の肝細胞癌への進展状況を、10年にわたって長期観察した約100例についてKaplan-Mayer法で累積発生率を調査した成績では、10年間で約50%2人に1人は肝癌が発生し、発生状況はB型とC型とほぼ同じである。

世界での肝細胞癌の発生率は、C型肝炎では70%、B型肝炎では減少してきており10数%、B型との重感染例を含めると、C型肝炎によるものは全体からみて80%位であろう。アジアでは、B型肝炎が多く50%、C型肝炎は少なく、B型肝炎+C型肝炎が比較的多い。アメリカでは、B型肝炎もC型肝炎も少なく、その理由は不明であるが、多民族のせいとも考えられる。

アルコール性肝炎から肝硬変を経て肝癌になるケースは、その殆どがHCVに感染しており、アルコールのみが原因で肝癌になる例は少ない。

### 7. 治療

C型肝炎の治療は現在主にインターフェロン(IFN)が用いられている。IFNは $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ の4種類が知られており、IFN- $\alpha$ は筋注、IFN- $\beta$ は

表4 IFN療法の適応

1) C型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善 使用に当たっては、抗HCV抗体、またはHCV-RNAが陽性であること、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎等その他の慢性肝疾患でないこと、および肝硬変を伴う慢性活動性肝炎でないこと、並びに肝不全を伴わないことを確認する。組織像により慢性活動性肝炎であることを確認する。
2) HBe抗原陽性でかつDNA-ポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎

静注で用いられている。IFNがなぜ効くのかは解明されたわけではないが、仮説として、IFNがウイルス感染肝細胞のレセプターに付着すると抗ウイルス蛋白ができ、それが核内でウイルスのm-RNAから蛋白を翻訳する部位を妨げるという説があり、25ASなど3種類の酵素が関与していると考えられている。

IFNの実際の適応は、1992年2月から表4のように決められている。すなわち確実な診断が行われてから用いなければならない。自己免疫性肝炎の場合はかえって悪化するし、肝硬変の場合は悪

い方へ影響するので、組織像により慢性C型肝炎であることが確認されてから用いる。1992年2月からIFN治療は保険適応となり、現在1万数千人がIFN治療を受けている。我が国の慢性肝炎患者130万人に対してIFN治療を行うことは膨大な経費となるであろう。なお、この適応規準は改正を要する点もあるように思われる。

IFNを6カ月投与した10例についてみると、50%でGPTが正常値となり、RNAが4例で陰性化し、GPT値が40以下となったもの11%、不変40%であった。10カ月以上の長期投与の場合には、6例中5例は正常化し、83%に有効であった。しかし、IFNの投与期間、投与量については一応の適応規準が設けられているが、現在、より適正な使用法を目指して全国的に専門施設で検討されつつある。

図2は、輸血後慢性肝炎の男性の24~31歳の経過を示したもので、IFN治療による有効例である。IFNを連続筋注から間歇投与したところ、GPTは減少し現在正常となっている。しかし、

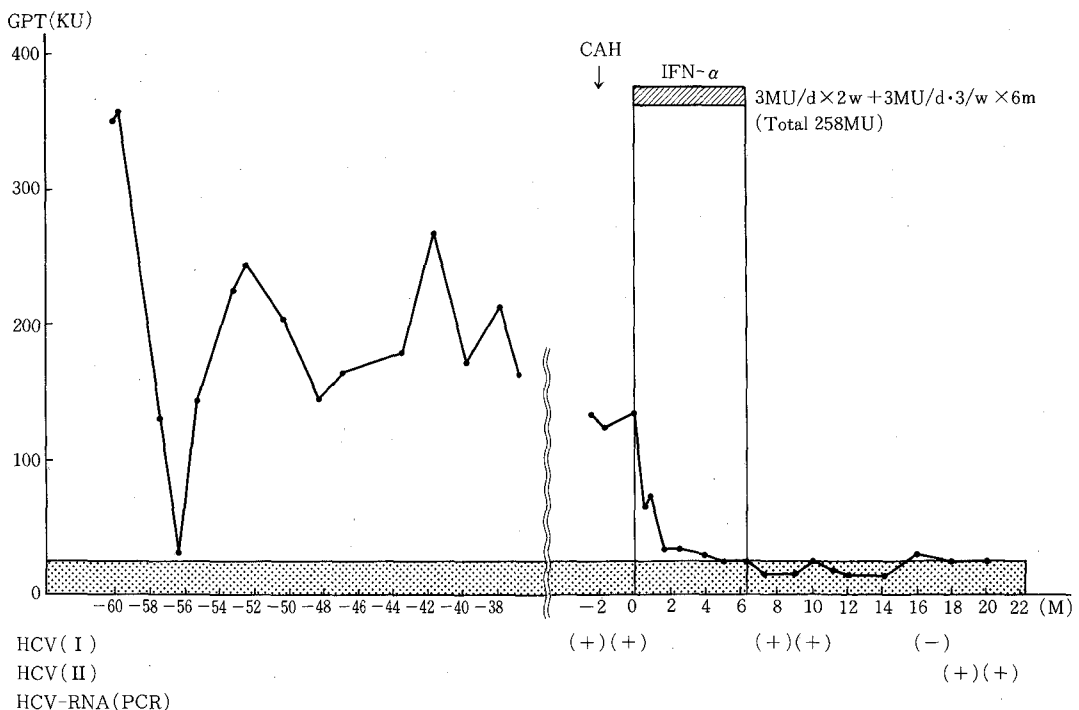


図2 Case: 男性(24~31歳)C型慢性肝炎, 21年前輸血(+)

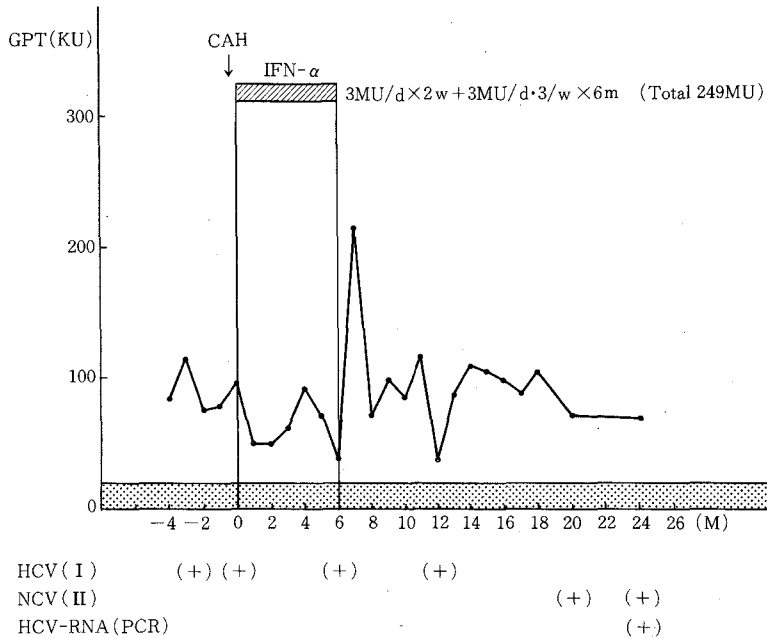


図3 Case: 女性(47~49歳) C型慢性肝炎, 輸血歴(-)

表5 C型慢性肝炎のIFN療法

- 1) 投与時期(病型)は早期がよい。
- 2) 有効例は現状では40~60%。
- 3) 効果はウイルス量(PCR法による)に関係する。
- 4) 病型により投与方法を考慮する必要がある。
- 5) IFNの種類による差異は?
- 6) HCVの型分類による差異は?

HCV抗体, HCV, RNAは消失していないので, さらに経過観察を続けていく必要がある。

図3は, 無効例の女性で, IFN- $\alpha$ を6カ月投与したが, GPT値は異常値のまま推移している。

慢性C型肝炎のIFN治療を現時点でまとめてみると, 表5のようになる。開始時期は早い方が良く, 軽い時期の方が効果が得られる。有効率は現在50%であり, 有効とは, GPTの正常化, ウイルスの消失で判定する。PCR法によりウイルスを定量し, ウイルス量が少ない程有効率が高い傾向がある。一方, 病型により投与方法を考慮する必要がある。C型肝炎には遺伝子配列の変異株によりサブタイプ1~4型があり, 日本では1, 3型が多い。このサブタイプによっても効果は異なる。なお, IFNの種類による差はまだよくわかってい

ない。

図4は, 早期に治療を開始した17歳急性肝炎例である。IFN- $\beta$ の2カ月投与で, GPTは減少し, RNAも陰性となった。初期にはHCVの量は少なく, IFNの投与量も少なくすむ。急性C型肝炎におけるIFN治療はまだ厚生省から認可されていないが, これからは急性期のIFN治療も考えるべきであろう。

#### 8. IFN治療の副作用

表6は, IFN治療130例の内の62例についての副作用をまとめたものである。治療開始初期では, 熱, 痛みを伴う感冒様症状が1~2週間続く。中期では, 全身症状, 消化器症状, 皮膚症状, 眠れない・落ち込むなどの精神症状が起こることがあり, この際には投与の中止または減量をする。2カ月位たった後期では, 脱毛(可逆的)や甲状腺機能の亢進または低下が起こる。甲状腺機能の異常は自己免疫が関与していることも考えられる。間質性肺炎の報告も数例ある。これらの副作用が発生した時は直ちにIFNの投与を中止する。

検査所見では, 末梢血の血小板の低下, 白血球の低下, 特に好中球数は低下することもある。血

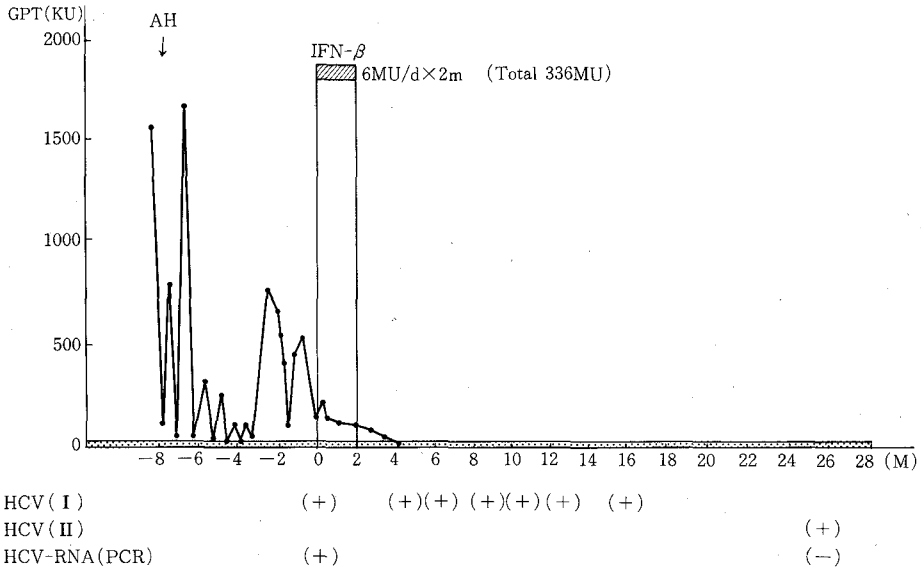


図4 Case: 女性 (17~20歳) C型急性肝炎, 輸血歴 (-)

表6 インターフェロンの副作用

症 状	頻 度 (%)
一般全身状態	
1. 全身倦怠感	35.3
2. 発熱	94.1
3. 頭痛, 頭重感	32.4
4. 悪寒, 戦りつ	2.0
5. 甲状腺機能異常	0.5
皮膚等の異常	
1. 脱毛	35.0
2. 発疹	2.5
3. 関節痛	18.0
精神症状	
1. 抑うつ	2.5
2. 不安	2.9
消化管障害	
1. 食欲不振	23.0
2. 悪心, 嘔吐	9.3
3. 腹痛	2.0

全体として96%の患者に何らかの副作用が認められる。

液成分の異常が高度になった場合には, IFN 投与を減量ないし中止すると回復する。

9. HCV の感染経路について

母子感染の報告はあるが, 実際にはまだよくわかっていない。母子感染の存在は十分考えられ, PCR 法で調べればより明らかとなるであろう。

HBV の場合はSTD もあり, ハネムーン肝炎ということもあるが, HCV ではそのようなことは少なく, 夫婦間で10%位といわれている。

長野県や九州の僻地で, 不潔な民間療法や終戦直後の予防接種による地域住民内での感染が予想される報告がある。

輸血による感染は, 1980年以前は14.3%であったが, 現在カイロン抗体によるスクリーニング検査が施行されるようになってから5.8%と1/3に減少した。最近第二世代の方法で輸血ドナーをスクリーニングするようになったので, さらに減少するであろう。

HCV は HBV より感染力が弱いので C 型肝炎の院内感染は B 型肝炎より少ないが, 時に経験することがある。その他, 覚醒剤中毒によるもの, 手術によるもの, 刺青によるものなどもみられる。

10. 予防

まず輸血対策である。以前は輸血例120万人に対して17万人の肝炎感染がみられたが, 現在は5万人位であり, 今後さらに減少するであろう。B 型は既に HB 免疫グロブリン, HB ワクチンなどが用いられているが, C 型ではまだ研究の段階であり, さらに基礎研究が必要であろう。

急性肝炎→慢性肝炎→肝硬変→肝細胞癌への移

行を阻止するための予防的措置として IFN 投与が行われている。アメリカでは、リバビリンという薬剤と IFN との併用の治験が行われているが、成果はまだ不明である。また、肝硬変から肝細胞癌への移行を予防するのに、ビタミン A や小柴胡湯の使用が試みられているが、なお結論を得るには至っていない。

各種肝炎ウイルスの知見の推移を辿ると、肝炎ウイルスによる肝疾患の認識→疫学→抗原の同定→病原体の発見→血清診断→ワクチン→治療、などの各ステップがあり、B型に関しては研究が進んできているが、C型肝炎に関しては未知の点が多く、ウイルスは不明のまま、先に RNA が合成され、それによって血清学的に診断し得るようになり、肝細胞癌への進展を阻止するためにステップを飛び越して先に治療が始められたというのが現状である。

B型肝炎についてもまだ問題は残されているが、最近 HBV の分子生物学が進み、以下のようなことが解明されてきている。

劇症肝炎は precore の変異によって起きる確率が高いといわれている。また、慢性肝炎の病態に pre S<sub>2</sub>領域のサブタイプと宿主の HLA が関与している成績も増えている。今後さらに、HBV の変異の種々相と宿主側の条件との関連が in situ の場で新たな知見が登場してくるものと考えられる。

#### まとめ

肝疾患を起こす肝炎ウイルスは現在のところ 5 種類が確認されているが、これら以外に他の肝炎ウイルスの存在する可能性を示唆する報告もみられつつある。

肝炎ウイルスとそれによる肝臓病に関する知見は今後も年々集積されていくであろう。